

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 5 月 17 日 (17.05.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/34148 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/426, 9/20, 9/36, 47/26,  
47/32, 47/38, C07D 277/34, A61P 3/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/07905

(22) 国際出願日: 2000 年 11 月 10 日 (10.11.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平 11/320586  
1999 年 11 月 11 日 (11.11.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林  
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台  
2丁目5番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大山寿則

(OHYAMA, Toshinori) [JP/JP]; 〒329-0111 栃木県  
下都賀郡野木町丸林200-11 Tochigi (JP). 今水 賢  
(IMAMIZU, Masaru) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都  
賀郡野木町友沼5982-1 杏林製薬㈱ノ木家族寮A棟  
103号 Tochigi (JP).

(74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒  
102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビ  
ル7階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,  
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

[続葉有]

(54) Title: SOLID PREPARATIONS FOR ORAL USE

(54) 発明の名称: 経口固形製剤

(57) Abstract: Solid preparations for oral use for facilitating the administration in a small dose of KRP-297, which is a ligand common to peroxisome proliferator-activated receptors PPAR  $\alpha$  and PPAR  $\gamma$  (i.e., nuclear receptors) and has an effect of ameliorating insulin resistance, which contain the drug ingredient in a uniform content and can be easily and quantitatively taken. By preparing solid preparations for oral use composed of a trace amount of the drug ingredient together with pharmaceutical carriers, it is possible to provide tablets which contain the drug component in a uniform content and can be easily and quantitatively taken.

(57) 要約:

核内受容体であるペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体の P P A  
R  $\alpha$  と P P A R  $\gamma$  に対する共通のリガンドであり、インスリン抵抗  
性改善作用を有する低用量の K R P - 2 9 7 の適用を容易にするた  
め、含量が均一で、定量的に服用し易い経口固形製剤を得ることを  
目的とする。

微量の薬効成分と製剤担体とからなる経口固形製剤を調製するこ  
とにより、含量が均一で、定量的かつ容易に服用可能な錠剤が提供  
された。



WO 01/34148 A1



LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明 細 書

### 経口固形製剤

#### 技術分野

本発明は、核内受容体であるペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) のアイソフォームのうち、脂肪細胞の分化誘導に関与する PPAR $\gamma$  と脂質代謝に関与する PPAR $\alpha$  に対する共通のリガンドであり、インスリン抵抗性改善作用を持った (±)-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド (以下 KRP-297 と略す) の微量粉末を服用の容易な経口錠剤とする経口固形製剤に関するものである。

#### 背景技術

KRP-297 は新規な構造を持つチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体であり (特開平 9-48711)、強い血糖降下作用と脂質低下作用を持ち (Nomura M.、ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 9 (1999)、533-538.)、現在臨床試験中である。KRP-297 を臨床適用するにあたり、微量の有効成分の含量が均一で、定量的かつ容易に服用することができる経口固形製剤は知られていなかった。

本発明の課題は KRP-297 を臨床適用するにあたり、微量の有効成分を均一に含有し、定量的に服用できる経口固形製剤を提供することである。

#### 発明の開示

本発明者らは KRP-297 を臨床適用するにあたり、微量の有

## 2

効成分を均一に含有し、定量的に服用できる経口固形製剤を調製し、本発明を完成したものである。本発明の経口固形製剤とは微量の K R P - 2 9 7 と製剤担体(賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤およびコーティング剤)を配合し、造粒、打錠およびコーティングして調整された含量の均一な経口固形製剤(錠剤)である。

本発明の製剤の製造方法は微粉末状の K R P - 2 9 7 に賦形剤(例えば、乳糖、ブドウ糖などの糖類、D-ソルビトール、マンニトールなどの糖アルコール類、結晶セルロースなどのセルロース類、トウモロコシデンプンなどの澱粉類などで、好ましくは乳糖および結晶セルロース)及び崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、メチルセルロースなどのセルロース類、クロスボドン、部分アルファ化デンプンなどで、好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース)を混合し、さらに結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース類、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどで、好ましくはポリビニルアルコール)を添加して造粒する。造粒には流動層造粒装置が良好に使用できる。

次いで、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、硬化油などで、好ましくはステアリン酸マグネシウム)を加えて、打錠し、さらにコーティング剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸コポリマー、カルナウバロウなどで、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースやカルナウバロウ)を施すことにより、一層服用

しやすい経口固形製剤、錠剤が得られる。

こうして得られた錠剤には、1錠当りの有効成分として KRP-297 を 0.25 mg から 5 mg を均一に含有させることができ、経口服用によって、定量的に服用することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

##### (実施例 1)

1錠あたり、KRP-297 を 0.25 mg、乳糖 78.55 mg、結晶セルロース 26.2 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 12 mg を混合し、流動層造粒装置を用いて、ポリビニルアルコール 2.4 mg 相当の水溶液を添加して造粒し、乾燥した。これを篩過整粒した後、ステアリン酸マグネシウム 0.6 mg を添加して混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 5 mg 相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 をコーティングし、カルナウバロウ 0.001 mg を加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

##### (実施例 2)

1錠あたり、KRP-297 を 1 mg、乳糖 91.1 mg、結晶セルロース 30.4 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 14 mg を混合し、流動層造粒装置を用いて、ポリビニルアルコール 2.8 mg 相当の水溶液を添加して造粒し、乾燥した。これを篩過整粒した後、ステアリン酸マグネシウム 0.7 mg を添加して混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 5 mg 相当のヒドロキ

シプロビルメチルセルロース 2910 をコーティングし、カルナウバロウ 0.001 mg を加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例 3)

1 錠あたり、KRP-297 を 2.5 mg、乳糖 92 mg、結晶セルロース 28 mg 及び低置換度ヒドロキシプロビルセルロース 14 mg を混合し、流動層造粒装置を用いて、ポリビニルアルコール 2.8 mg 相当の水溶液を添加して造粒し、乾燥した。これを篩過整粒した後、ステアリン酸マグネシウム 0.7 mg を添加して混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 5 mg 相当のヒドロキシプロビルメチルセルロース 2910 をコーティングし、カルナウバロウ 0.002 mg を加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例 4)

1 錠当たり、KRP-297 を 5 mg、乳糖 103 mg、結晶セルロース 32 mg 及び低置換度ヒドロキシプロビルセルロース 16 mg を混合し、流動層造粒装置を用いて、ポリビニルアルコール 3.2 mg 相当の水溶液を添加して造粒し、乾燥した。これを篩過整粒した後、ステアリン酸マグネシウム 0.8 mg を添加して混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 5 mg 相当のヒドロキシプロビルメチルセルロース 2910 をコーティングし、カルナウバロウ 0.002 mg を加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例 5)

1 錠あたり、KRP-297 を 0.25 mg、乳糖 80.75 m

g、結晶セルロース 24 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 12 mg を混合し、流動層造粒装置を用いて、ポリビニルアルコール 2.4 mg 相当の水溶液を添加して造粒し、乾燥した。これを篩過整粒した後、ステアリン酸マグネシウム 0.6 mg を添加して混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 4 mg 相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 をコーティングし、カルナウバロウ 0.002 mg を加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例 6)

1 錠あたり、KRP-297 を 1 mg、乳糖 93.5 mg、結晶セルロース 28 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 14 mg を混合し、流動層造粒装置を用いて、ポリビニルアルコール 2.8 mg 相当の水溶液を添加して造粒し、乾燥した。これを篩過整粒した後、ステアリン酸マグネシウム 0.7 mg を添加して混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 5 mg 相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 をコーティングし、カルナウバロウ 0.002 mg を加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実験例)

各実施例で得られた錠剤について、第十三改正日本薬局方の含量均一性試験に準じて試験を行った結果、いずれも規格適となる均一な製剤が得られた。結果を表 1 に示す。

〔表 1〕

表1 KRP-297錠の含量均一性試験結果

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
平均値 (%)	98.4	100.9	99.9	99.8	100.4	100.1
範囲 (%)	96.8～ 102.9	100.2～ 101.5	98.7～ 100.9	98.6～ 101.1	99.4～ 100.7	99.1～ 101.1
判定値 (%)	5.3	2.0	1.6	1.8	1.3	1.6

判定値:15%以下は規格に適合する。

#### 産業上利用可能性

本発明によって、PPAR $\alpha$ とPPAR $\gamma$ に対する共通のリガンドであり、インスリン抵抗性改善作用を有するKRP-297の経口固形製剤が提供された。

KRP-297を臨床適用するにあたり、粉末のままでは微量であるので、定量的な服用が困難であったが、製剤担体と混合、成形することによって、有効成分含量が均一で、取扱い易い経口固形製剤の調製を完成し、定量的にかつ簡便に服用することが可能となった。



## 請求の範囲

1. (±)-5-[ (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシー-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミドを有効成分とし、製剤担体とからなる経口固形製剤。
2. 製剤担体として、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤及びコーティング剤からなる請求項 1 に記載の経口固形製剤。
3. 賦形剤として乳糖及び結晶セルロース、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結合剤としてポリビニルアルコール、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、コーティング剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびカルナウバロウからなる請求項 2 に記載の経口固形製剤。
4. 微粉末状の有効成分に賦形剤および崩壊剤を加えて造粒し、これに滑沢剤を加えて打錠し、更にコーティング剤を施してなる請求項 2 記載の経口固形製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07905

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/426, 9/20, 9/36, 47/26, 47/32, 47/38,  
C07D277/34, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/426, 9/20, 9/36, 47/26, 47/32, 47/38,  
C07D277/34, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 846693, A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 June, 1998 (10.06.98),	1
Y	Example 39, Example 50, Example 51, Test example 1, Test example 2 & JP, 9-48771, A	2-4
Y	JP, 11-255649, A (Dainippon Ink and Chemicals, Inc.), 21 September, 1999 (21.09.99), Par. Nos. [0035] to [0051]; examples 6, 7 (Family: none)	2-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 January, 2001 (16.01.01)

Date of mailing of the international search report  
30 January, 2001 (30.01.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/426, 9/20, 9/36, 47/26, 47/32, 47/38,  
C07D277/34, A61P3/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/426, 9/20, 9/36, 47/26, 47/32, 47/38,  
C07D277/34, A61P3/10

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992  
日本国公開実用新案公報 1971-1992  
日本国登録実用新案公報 1994-1996  
日本国実用新案登録公報 1996-2000

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 846693, A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10. 6月. 1998 (10. 06. 98)	1
Y	Example 39, Example 50, Example 51, Test example 1, Test example 2 & JP, 9-48771, A	2-4
Y	JP, 11-255649, A (大日本インキ化学工業株式会社) 21. 9. 1999 (21. 09. 99) 第【0035】段落~第【0051】段落, 実施例6, 実施例7 (ファミリーなし)	2-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 01. 01

国際調査報告の発送日

30.01.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247